

PCT/JP97/04288

日 本 国 特 許 庁

10.12.97

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1996年11月25日

REC'D 06 FEB 1998

WIPO

PCT

出 願 番 号
Application Number:

平成 8年特許願第328012号

出 願 人
Applicant(s):

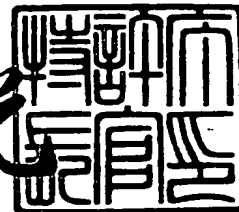
株式会社アドバンス

PRIORITY DOCUMENT

1998年 1月23日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

荒井 寿光



出証番号 出証特平09-3114240

【書類名】 特許願

【整理番号】 PFSN051

【提出日】 平成 8年11月25日

【あて先】 特許庁長官 荒井 寿光 殿

【国際特許分類】 C04B 38/00
A61K 9/00

【発明の名称】 セラミックスの製造方法

【請求項の数】 5

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県所沢市牛沼312-1 コーポけやき203

【氏名】 梅津 義一

【発明者】

【住所又は居所】 東京都板橋区赤塚1-17-19-403 エクセル赤塚403

【氏名】 新井 武彦

【特許出願人】

【識別番号】 000126757

【郵便番号】 103

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋小舟町5番7号

【氏名又は名称】 株式会社アドバンス

【代表者】 浦壁 伸周

【電話番号】 03-3667-1825

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 026907

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【書類名】明細書

【発明の名称】セラミックスの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】セラミックスを低温冷媒上に滴下し、凍結乾燥した後、焼結させることにより得られるセラミックスの製造方法。

【請求項2】前記セラミックスがリン酸カルシウム、好ましくはハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、第二リン酸カルシウム、リン酸四カルシウム、リン酸八カルシウム、これらリン酸カルシウムの混合物である請求項1に記載のセラミックスの製造方法。

【請求項3】前記セラミックスを多孔質状とし、当該孔部に薬剤を含浸させて得られる薬物徐放体。

【請求項4】前記多孔質セラミックスに薬剤を含浸させた後、当該含浸部を前記セラミックスにより塞ぐことで得られる薬剤徐放時間をコントロール可能な請求項3に記載の薬物徐放体。

【請求項5】セラミックス溶液を低温冷媒と接触させることを特徴とするセラミックスの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はセラミックスの製造方法に関し、骨充填材やDDS担体として利用すること等を目的とした多孔質セラミックスの分野に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、生体親和性の優れたセラミックとしてリン酸カルシウムは骨充填材や骨セメントの分野で広く応用されてきている。応用される際の形状としては破砕型不定形状、ブロック体、多孔体、自己硬化性セメント等が大多数を占めている。特に骨充填材では破砕型不定形状、ブロック形状のものが一部、製品化されている。

このリン酸カルシウムの応用例としてDDS担体への利用が最近注目されている

。例えば、特開昭60-106459号公報には可燃性ビーズにリン酸カルシウムをコートし、これを焼成することにより可燃性ビーズを消失させ、リン酸カルシウム中空ビーズを作製した後、この中空部分に薬剤を充填し、薬物徐放性担体の製造方法が開示されている。また、特開昭59-101145号公報にはオープンな気孔を有する多孔質リン酸カルシウムに薬剤を含浸させることにより、同様の効果を有する担体の製造方法が開示されている。

しかし、前述の方法においては中空ビーズ内に薬剤を注入する等、製造工程が複雑になってしまう。また、薬物の徐放速度を適宜コントロールすることが困難である。後述の方法においても同様に、製造工程が複雑、徐放速度のコントロールが困難等の問題が懸念される。

一方、球状リン酸カルシウムとしては液体クロマトグラフのカラム充填材として応用されている。製造方法としては噴霧乾燥造粒法が一般的である。噴霧乾燥造粒法は粒子径 $100\mu\text{m}$ 以下の粒子に対する製造が一般的で、これより大きい粒子を製造する場合は巨大な装置を必要とする。また、 $100\mu\text{m}$ 以上の球状リン酸カルシウムの製造方法としては特開昭64-75030号公報にセラミックススラリーを油相に注入し、W/Oエマルジョンとした後にこれを再び水相に注入して油相を固化し、この油相を焼成により消失させ、球状リン酸カルシウムを製造する方法が開示されている。

しかし、骨充填材として利用するには $100\mu\text{m}$ 以上の粒子が好ましく、噴霧乾燥造粒法で製造するためには設備投資が必要となりコストが増大する。また、特開昭64-75030号公報に開示されている方法では油相の調整等の製造工程が必要となり、コストの増大が懸念される。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

DDSに応用するためには優れた薬剤担持性、生体親和性、薬剤徐放性、生体吸収性を兼ね備えている必要がある。リン酸カルシウムは生体親和性、生体吸収性に優れおり、従来からDDSへの応用研究が盛んに行われているが、いまだ実用化されていない。

その理由の一つには、セラミックスであるために加工しにくいことがあげられる

。薬剤を担持させるためには多孔質にする必要があるが、サイズ、強度、細孔分布等の条件を変えるのが困難である。また、患部への充填率や操作性の向上という面ではDDS担体及び骨充填材は球状であった方が好ましいが、球状への加工が非常に困難であるために未だ実用化されていない。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は上記事項を鑑み、加工の困難なリン酸カルシウムセラミックを容易に球状に加工する技術を提供する。また、この球状セラミックはDDSに最適な細孔と生体吸収性を有しており、薬剤を含浸させ患部に投与することにより癌や骨腫瘍の有効な治療手段の一つとなることが可能である。

【0005】

【発明の実施の形態】

以下に本発明の詳細な説明を示す。

既知の合成法、好ましくは湿式合成又は乾式合成、により合成されたリン酸カルシウム、好ましくはハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、第二リン酸カルシウム、リン酸四カルシウム、リン酸八カルシウム、リン酸カルシウム系ガラスこれらリン酸カルシウムの混合物、さらに好ましくはリン酸三カルシウム、を擂潰機や噴霧乾燥機等を用いて粉末、好ましくは100ミクロン以下、にする。この粉末にバインダースラリー、好ましくは水溶性セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、でんぷん等の一種又は二種以上の水溶液、さらに好ましくはポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールの3~15wt%水溶液、を粉末の重量の1~5倍、好ましくは2~4倍、加えた後に攪拌・混合する。このとき粉末以外にもリン酸カルシウム10~50wt%スラリーを使用しても同様の結果を得られる。

又、本発明におけるセラミックスは、上述したリン酸カルシウム系セラミックスの他、アルミナ、ジルコニア、カーボン、等が例示される。

【0006】

上述したバインダーは、一例であって、その他、使用態様等に応じ添加物例え

ば安定化剤としてグリコール類等が付与される場合もある。又多孔質状でなければ、当該バインダーを必須とせずともよい場合がある。

得られたバインダー含有リン酸カルシウムスラリーをシリンダーに充填し、シリンダーの先端にとりつけてある細管、好ましくは内径0.3~2mm、からあらかじめ用意しておいた約-10℃以下の低温冷媒溶液、好ましくは液体窒素、液体ヘリウム、アセトン+ドライアイス、メタノール+ドライアイス、エチルエーテル+ドライアイス、に滴下する。

落下したバインダー含有リン酸カルシウムスラリーは落下中及び液体窒素液面上で球形となり、球形状を保持しつつ凍結させることができる。

得られた凍結物を解凍しないように凍結乾燥を行い、水分を完全に取り除く。こうして得られた球状リン酸カルシウムを電気炉を用いて800~1500℃、好ましくは1000~1400℃、で焼結させることにより球状セラミックスを得る。

当該製造方法で得られるセラミックス粉末の直径は、0.1~10mmであるが、滴下条件等の接触態様によって様々に調整可能である。

本願発明では、セラミックス溶液を低温冷媒に接触させれば良く、その接触態様は、種々であるが、滴下その他、スプレードライヤー等に代表されるアトマイザーによる噴霧、スプレーによる加圧噴霧、注入する形態、流入する形態、他の容器等に導入された形で容器ごと接触する形態等が例示される。

【0007】

この球状セラミックスはバインダーが蒸発した際にできた微細な小孔が球形全体に生成しており、この小孔からセラミックス内部に薬剤等を含浸させることが可能である。また、この小孔の径はバインダーの含有量により変化させることが可能である。さらに、この小孔を既知のリン酸カルシウム系セメント、その他合成樹脂等で塞ぐことができるので、徐放速度のコントロールが可能である。

この体内における徐放の持続性は、その均一な空隙率により例えば、体液中で、数日、数週間の単位より具体的には、一週間~三週間で持続可能であり、生体組織内でも同様の持続性が得られる。

そして、この球状セラミックスを骨欠損部分に充填することにより、球状セラミックスの特徴の一つである小孔が血流を遮断しないため、早期に骨を再生する

ことが可能である。また、この小孔に骨形成因子、コラーゲン、抗生物質等薬剤を含浸させればさらに効果的である。

本願発明は上述の他他、経口投与薬、加工食品、飲料、各種吸着カラム材、化粧料、歯磨材、消臭、脱臭剤、入浴剤、洗顔剤、シャンプーその他のトイレタリー用品、吸着等の機能性を有する繊維又は紙用の素材等、その他吸着性、担持物の徐放性を必要とする分野等、様々なものの主材又は基材等として使用可能である。

以上、各種薬剤を担持することにより良好な徐放物が得られるが、優れた長期徐放性により、例えばペニシリン系抗生剤、テトラサイクリン系抗生剤、抗ガン剤のファイブエスユー、カルボプラーチン、シスプラーチン等の薬剤が好適に使用される。

【0008】

【実施例】

実施例 1

既知の湿式合成法により合成したCa/P=1.48のリン酸カルシウム微粉末（#400メッシュ以下）1gをポリビニルアルコール10wt%水溶液3gに混入したのち、イオン交換水0.5gを加えてさらに混合・攪拌した。得られたスラリーをテルモシリンジ10mlに充填し、注射針24G（内径0.47mm）を用いて液体窒素上に滴下した。得られた凍結物を真空凍結乾燥機を用いて乾燥させた後、1400℃で5時間焼結させて球状セラミックス0.9gを得た。得られた球状セラミックスは直径0.8～1.2mmであった。

【0009】

実施例 2

実験例1で作製した球状セラミックスを走査型電子顕微鏡（SEM）で観察した。観察方法は試料表面と試料の切断面の二種類行った。

その結果、試料表面には1～4マイクロメートルの小孔が全面にわたり分布しているのが確認できた。そして、切断面SEM観察像より球状セラミックス内部には100～200マイクロメートルの孔があり、その周りをモザイク構造のリン酸カルシ

ウムが占めているのが確認できた。(図1・a,b及び図2・a,b)

【0010】

実施例3

実施例1で作製した球状セラミックスを赤色インク内に浸漬後、約10分間真空脱気した。蒸気圧に戻した後、余分なインクをふき取り、真空凍結乾燥機により乾燥した。この試料を中央部分で割断したところ、セラミックス内部にまで赤色インクが浸透しているのが確認できた。従って、短時間真空脱気するだけで容易に薬剤を含浸させることが可能である。

【0011】

【本発明の効果】

本製造方法は簡単で且つ短い時間で粒子径や気孔径を自由にコントロールしたセラミックスが製造できる。したがって、骨充填材として使用した場合は、骨内の血流を遮断することなく骨の再生を促進する効果がある。また、生体吸収性のセラミックに薬剤を含浸させることにより理想的な薬物徐放担体となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例で示した多孔質セラミックス粉末表面の走査型電子顕微鏡写真図

。【図2】実施例で示した多孔質セラミックス粉末割断面の走査型電子顕微鏡写真図。

特平 8-328012

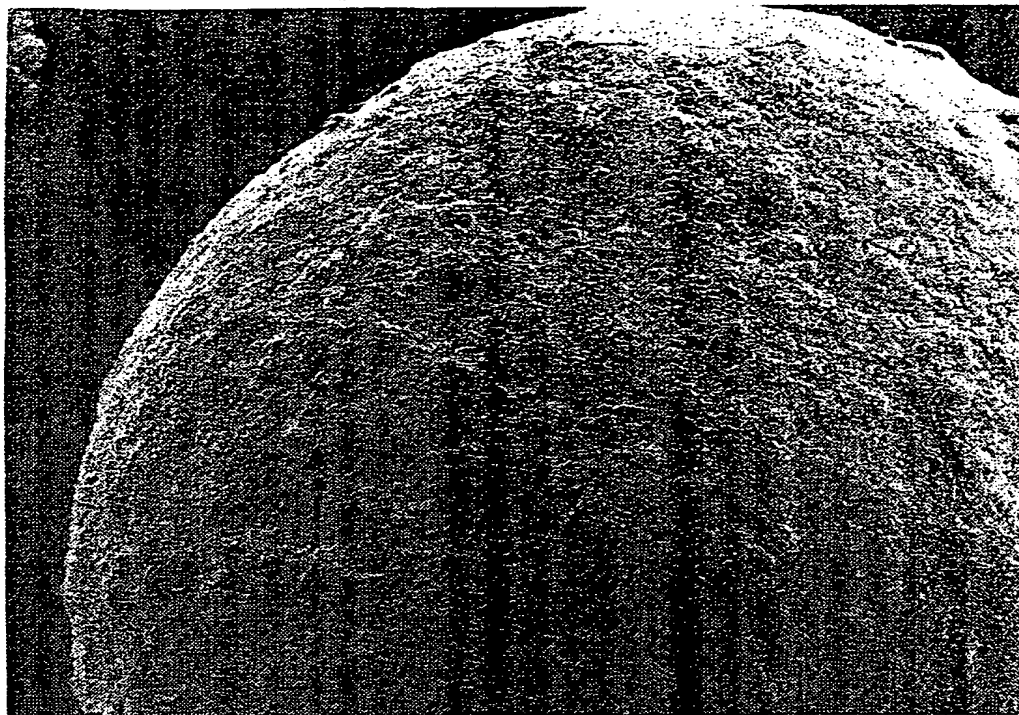
【書類名】

図面

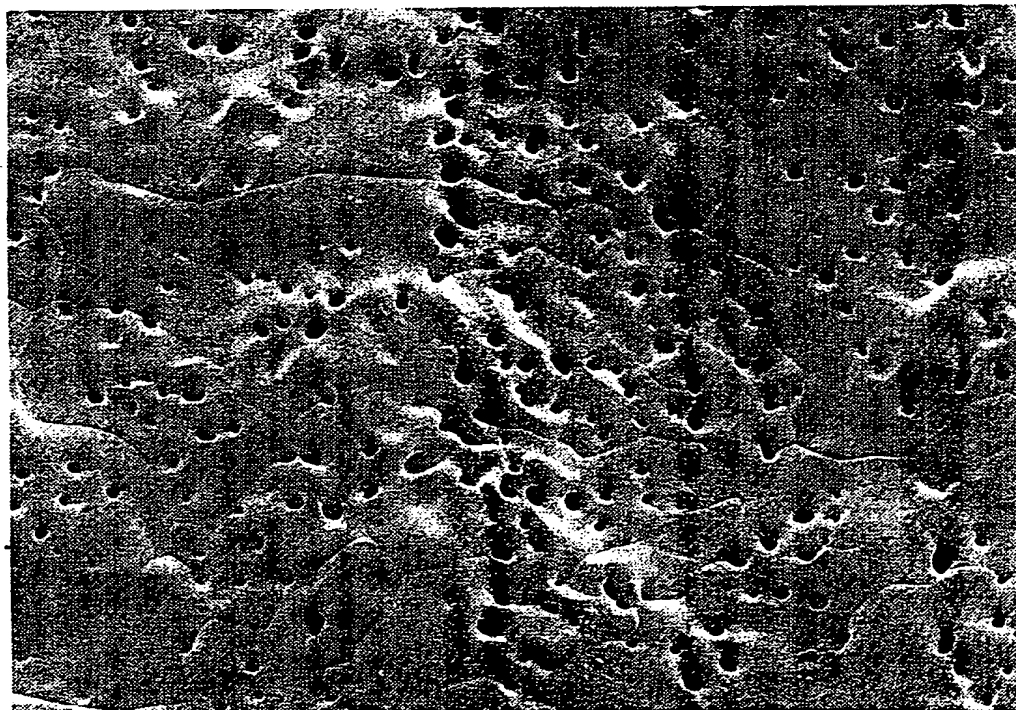
【図1】

(a) ビーズ表面 (×100)

図面代用写真



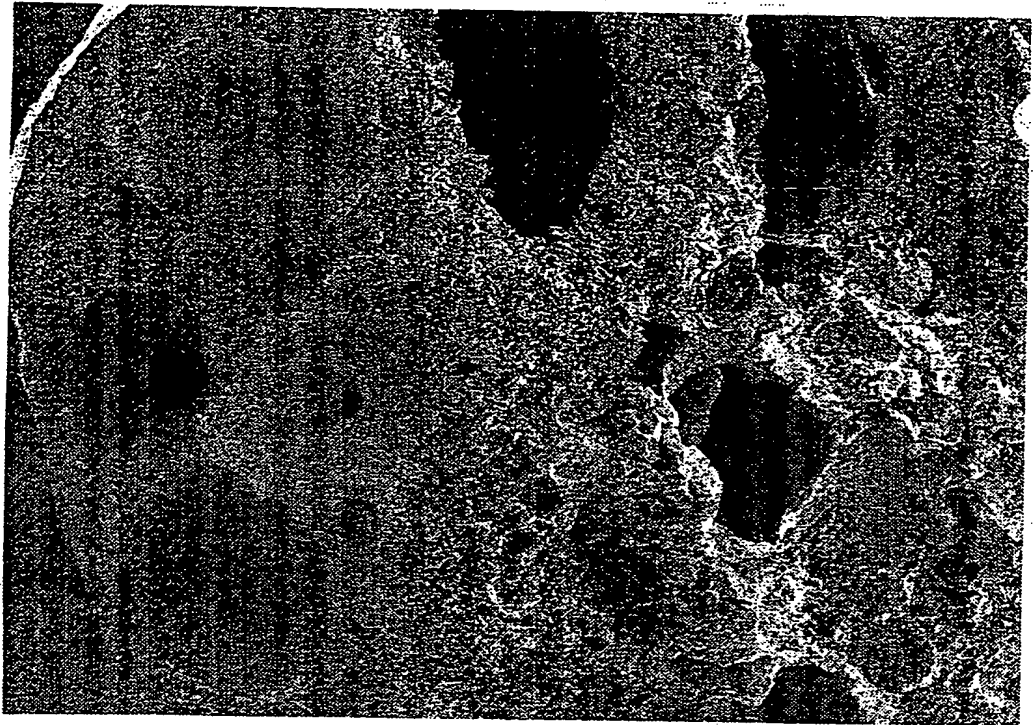
(b) ビーズ表面 (×1000)



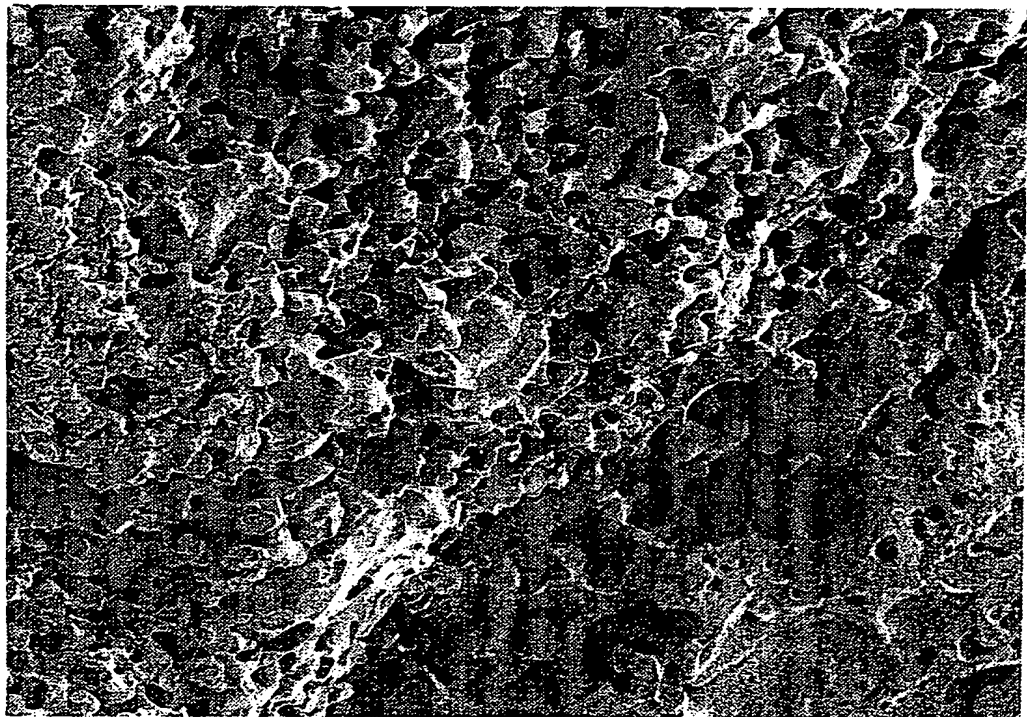
【図2】

(a) ビーズ断面 ($\times 100$)

図面代用写真



(b) ビーズ断面 ($\times 1000$)



【書類名】 要約書

【要約】

【目的】

従来、製造が困難とされていた真球に近い直径0.1~10mmの生体吸収性を有する球状多孔質セラミックスの簡単な製造方法を提供する。

【構成】

生体吸収性セラミックスを適当なバインダーと混練してスラリー状とし、これを低温の冷媒上に滴下することにより凍結させた後、この形状を保ったまま凍結乾燥をしたものを高温で焼結させることにより球状の多孔質セラミックスを得る。

【選択図】 図1

特平 8-328012

【書類名】
【訂正書類】

職権訂正データ
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000126757

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋小舟町5番7号

【氏名又は名称】

株式会社アドバンス

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000126757]

1. 変更年月日 1990年 8月10日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋小舟町5番7号
氏 名 株式会社アドバンス